

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده داروسازی و علوم دارویی

مرکز تحقیقات داروهای گیاهی و سنتی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان :

بررسی اثرات ضد آفت فیلم نازک دهانی عصاره برگ درخت زیتون

(*Olea europaea* L.)

توسط:

لعیا صمیمی فرد

اساتید راهنما:

دکتر مهدی انصاری

دکتر فریبا شریفی فر

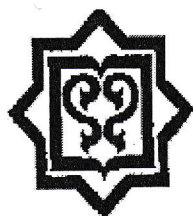
دکتر مریم کاظمی پور

دکتر مهدی رضایی فر

دکتر زهرا عطایی

شماره پایان نامه: ۱۰۰۳

تابستان ۱۳۹۷



**Kerman University of Medical Science**  
**Faculty of Pharmacy**  
**Herbal and Traditional Medicines Research Center**  
**Pharm. D. Thesis**

**Title:**

Study on the Anti-aphthous effects of oral thin Film  
of olive leaf (*Olea europaea L.*) extract

**By:**

Laya Samimifard

**Supervisors:**

Dr. Mehdi Ansari  
Dr. Fariba Sharififar  
Dr. Maryam Kazemipour  
Dr. Mehdi Rezaeifar  
Dr. Zahra Ataei

## خلاصه

مقدمه: آفت یکی از بیماری‌های شایع دهانی با زخم‌های کوچک، عود کننده، دردناک و ملتهب است که بسیاری از افراد در طول دوره زندگی به آن دچار می‌شوند. مطالعه حاضر در مورد عصاره برگ درخت زیتون و ماده بیواکتیو آن موسوم به اولئوروپین صورت پذیرفته است و مطالعات قبلی نشان می‌دهد که عصاره برگ درخت زیتون، خواص ضد باکتری، ضد ویروس، ضد التهاب و آنتی اکسیدانی دارد و کاندید مناسبی برای درمان آفت می‌باشد.

فیلم نازک دهانی، سیستم‌های دارو رسانی جدیدی هستند که در حفره دهان قرار گرفته و دارو را آزاد می‌سازند. در این فیلم‌ها، دارو در پایه پلیمر قرار می‌گیرد و با حل شدن فیلم نازک دهانی دارو آزاد می‌شود. در این مطالعه تلاش شده است تا بهترین و مناسب ترین فرمولاسیون جهت تهیه فیلم نازک دهانی از عصاره برگ درخت زیتون تهیه شده و اثرات بالینی آن در درمان آفت مورد ارزیابی قرار گیرد.

روش کار: عصاره برگ زیتون با روش ماسراسیون گرم با اتانول ۸۰ درصد تهیه شد و بر اساس تعیین مقدار فلاونوئیدهای تام استانداردسازی شد. سپس پلیمر و پلاستی سایزر در حلال مناسب حل گردیده و نیز عصاره برگ زیتون به طور جداگانه در حلال خود به صورت کاملاً محلول تهیه گردید. پس از اختلاط این دو محلول با هم، محلول شفاف پلیمری حاصله با پخش کردن و خشک کردن و برش دادن ورقه‌های نازک دارویی به دست آمده و خصوصیات pH سطحی، حلالیت، شکنندگی، یکنواختی، آزادسازی و پایداری دارو مورد سنجش و بررسی قرار گرفت. در مطالعه کارآزمایی بالینی دو سویه کور، ۳۰ پس از اخذ کد اخلاق از دانشگاه، بیماران دارای آفت دهانی مینور به صورت تصادفی در دو گروه ۱۵ نفره A و B قرار گرفته که گروه A فیلم نازک دهانی عصاره برگ درخت

زیتون و گروه B فیلم نازک دهانی دگزامتازون دریافت نمودن. بیماران در زمان صفر، سه و شش روز از نظر سائز آفت و میزان درد توسط دندانپزشک مورد ارزیابی قرار گرفتند.

**نتایج:** درصد عصاره گیری گیاه زیتون برابر ۹/۶ درصد بوده و مقدار فلاونوئید تام گیاه بر اساس روتین برابر ۴۴/۳۶ درصد تعیین گردید. نتایج به دست آمده از فرمولاسیون برتر نشان داده که با توجه به متد به کار رفته در این فرمولاسیون، ورقه های نازک، یکنواخت بدون هیچگونه حباب و چروکیدگی، با ضخامت قابل قبول ۰/۴۵ و انعطاف پذیری مناسب با pH سطحی اسیدی ضعیف ۵ به دست می آید. تست پایداری نشان داده در طول ۴ هفته دارو از پایداری قابل قبول در فرمولاسیون برخوردار بوده است و بالای ۹۰ درصد دارو در ورقه ها پایدار بوده است. کارآزمایی بالینی نشان می دهد که میزان کاهش اندازه ی آفت در روز سوم و روز هشتم به ترتیب در گروه دریافت کننده ی عصاره ی برگ درخت زیتون ۲۳/۱۳ درصد و ۷۰/۰۴ درصد، کاهش پیدا کرده است، در حالی که در گروه شاهد (دریافت کننده ی دگزامتازون) ۳۷/۴۴ درصد و ۸۴/۴۲ درصد کاهش پیدا کرده است. همچنین میزان کاهش درد در گروه دریافت کننده ی عصاره ی برگ درخت زیتون در روز دوم تا ششم به ترتیب: ۲۹/۳۵، ۵۵/۵۸، ۸۱/۴۰، ۹۷/۲۶، ۱۰۰ درصد و برای گروه دریافت کننده دگزامتازون ۲۰/۰۱، ۴۴/۳۵، ۷۱/۳۳، ۹۲/۶۳، ۹۷/۸۳ درصد بوده است.

**بحث و نتیجه گیری:** درمان بیماران دارای آفت دهانی با استفاده از برگ درخت زیتون در مقایسه با دگزامتازون دارای سرعت کاهش درد بیشتری است. این در حالی است که کاهش سائز آفت دهانی در افرادی که دگزامتازون دریافت می کرده اند با اندک سرعت بیشتری پیش می رود. که با توجه به اینکه برگ درخت زیتون عارضه ی جانبی خاصی ندارد و از نظر خواص ظاهری و دارویی و پایداری قابل قبول می باشد، می تواند در مقیاس صنعتی در درمان آفت مورد استفاده قرار گیرد.

لغات کلیدی: اولئوروپین، OLE (عصاره برگ درخت زیتون)، آفت، فیلم نازک دهانی، دگزامتازون.



## Abstract

**Introduction:** Aphthous stomatitis is one of the prevalent oral diseases with small, painful, inflamed and recurrent wounds that some people may be affected by it during their life time. This study is about OLE (olive leaf extract) and its bioactive agent called oleuropein (OLEO). Recent Researches have shown that OLE had antibacterial, antioxidant, anti-inflammatory and antiviral activity and can be used for aphthous treatment.

Oral delicate films are new drug targeting systems that have been settled in palate and make the drug free. In these films, the drug is placed in the base of the polymer and released by dissolution of the oral thin film. This study tries to find the best and most appropriate formulation for preparation of the pharmaceutical trip film of OLE and its clinical effects in pest management.

**Methods:** Using warm maceration method with 80% ethanol, olive leaf juice was prepared and standardized based on the determination of the amount of total flavonoids. Then, the polymer and plasticizer were dissolved in a suitable solvent and the olive leaf juice was prepared completely in solution form, in its solvent. After mixing these two solutions together, a clear polymer solution was obtained and the drug thin film sheets were prepared by flattening, drying and cutting. pH surface properties, solubility, fragility, uniformity and stability of the drug were evaluated. A double-blind clinical trial was done in which 30 patients with minor recurrent oral aphthous were randomly assigned into two 15-groups of A and B, after achieving the code of ethics from the university. Group A received oral thin film of olive leaf juice and group B received the thin film of dexamethasone. The patients were referred to the clinic at the time of: zero, three and six, for examination of the size of the pest and the amount of pain by a dentist.

**Results:** The yield of olive extraction was estimated to be 9.6% and the total flavonoid content of the plant on the basis of a rutin was determined 36.44%. The results obtained from the superior formulation showed that according to the used method in this formulation, thin, uniform, without any bubbles and wrinkles, with an acceptable thickness of 0.45 and suitable flexibility with weak acidic pH of 5 is obtained. Stability test showed that the drug had acceptable stability in formulation over 4 weeks

90% of the drug was stable in the sheets. The clinical trial showed that the amount reduction of the pest on the third and the eighth day in the receiving group of the olive leaf juice was decreased by 23.13% and 70.4%, while in the control group (dexamethasone receptor) was 37.44% and 84.42% respectively. also pain reduction in the receiving group of olive leaf juice in the second to the sixth day was 29.35%, 55.58%, 81.40%, 97.26%, 100% and in dexamethasone receptor group was 20.01%, 44.35%, 71.33%, 92.63%, 97.83% respectively

**Conclusions:**

Treating patients with oral pests using olive leaves, compared to dexamethasone, has a higher rate of pain relief. However, reducing the size of oral lesions in people that take dexamethasone, goes a little faster. Due to the fact that the leaves of the olive tree do not have a specific side effects and are acceptable in terms of apparent, medicinal properties and stability, can be used at industrial scale in the treatment of pests.

**Keywords:** Oleuropein, OLE (Olive leaf extract), Aphthous, Oral thin film, Dexamethasone



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان  
دانشکده داروسازی

پایان نامه خانم لعلیا صمیمی فرد دانشجوی شهریه پرداز داروسازی ورودی ۹۰ به شماره: ۱۰۰۳  
تحت عنوان:

"بررسی اثر ضد آفت فیلم نازک دهانی عصاره برگ درخت زیتون (*Olea europaea* L.)"

اساتید راهنما:

۱- دکتر مهدی انصاری

۲- دکتر فریبا شریفی فر

۳- دکتر مریم کاظمی پور

۴- دکتر مهدی رضایی فر

۵- دکتر زهرا عطایی

هیئت محترم داوران به ترتیب حروف الفبا:

۱- دکتر عباس پرداختی

۲- دکتر فاطمه دباغ زاده

۳- دکتر صالحه صبوری

۴- دکتر میترا مهربانی

در تاریخ ۹۷/۰۶/۰۶ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۹,۳۷ .....  
(با حروف) ..... به تصویب رسید.

دکتر یعقوب پورشجاعی  
رئیس اداره پایان نامه

دکتر محمود رضا حیدری  
رئیس دانشکده

